

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	SINECATEQUINAS (Extracto de hojas de té verde)
Nombre comercial y presentaciones	VEREGEN® (JUSTE, S.A.Q.F) 100mg/g pomada 15 g (60,18€)
Excipiente declaración obligatoria	Propilenglicol
Grupo terapéutico	D06BB (Quimioterápicos tópicos: antivirales)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Condiciones de conservación	Conservar a Tª inferior a 25°C
Procedimiento de autorización	Procedimiento de reconocimiento mutuo
Fecha de autorización	Febrero 2011
Fecha de comercialización	Mayo 2012
Fecha de evaluación	Septiembre 2012

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

Tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Se desconoce el mecanismo de acción del extracto de hojas de té verde. Tal y como se muestra en los estudios no clínicos, el extracto de hojas de té verde actúa inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos activados mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

FARMACOCINÉTICA¹

Actúa localmente. La farmacocinética del extracto de hojas de té verde aplicado tópicamente no ha sido suficientemente caracterizada hasta este momento. Los datos de un estudio de farmacocinética humana sugieren que la exposición sistémica a las catequinas después de la repetida aplicación tópica de la pomada parece ser menor que la observada después de tomar una dosis única de 400 ml de té verde.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Debe aplicarse tres veces al día en todas las verrugas de la parte genital externa y perianal hasta la completa desaparición de todas las verrugas, no excediendo, sin embargo, más de 16 semanas en total, pese a que se desarrollen nuevas verrugas durante el periodo de tratamiento.

Método de administración

Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada en cada verruga con los dedos, untando la verruga para asegurar que esté completamente cubierta y dejando una capa fina de pomada sobre las verrugas (máximo 250 mg en total, correspondientes a 0,5 cm de pomada).

Aplicar solamente en las áreas afectadas; debe evitarse la aplicación dentro de la vagina, uretra o ano.

Si se olvida una dosis, el paciente debe continuar con el régimen normal de tratamiento.

Se recomienda lavarse las manos antes y después de la aplicación de la pomada. No es necesario eliminar la pomada del área tratada antes de la siguiente aplicación.

La pomada debe eliminarse del área tratada antes de la actividad sexual.

Las pacientes que estén utilizando tampones deben colocarse el tampón antes de aplicar la pomada.

Una vez abierto el envase, solamente debe utilizarse en las seis semanas siguientes.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de sinecatequina en el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales se ha evaluado en tres ensayos clínicos multicéntricos, **aleatorios**, doble ciego y comparados con placebo. No se ha comparado con las alternativas terapéuticas (podofilotoxina e imiquimod). La variable principal medida fue el porcentaje de pacientes en los que se observa desaparición completa de las verrugas basales² o la desaparición completa de las verrugas basales y nuevas^{3,4}. En todos los estudios se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años, con entre 2-30 verrugas externas anogenitales y un área de afectación entre 12-600 mm². La duración de los ensayos fue de 12 semanas² y 16 semanas^{3,4}. Para la determinación del índice de recurrencias, los pacientes en los que se observó desaparición completa de las verrugas tuvieron un período de seguimiento libre de tratamiento de 12 semanas de duración.

En dos estudios^{3,4} se excluyeron los pacientes VIH+, afectando a la validez externa de los ensayos, puesto que se trata de pacientes con una alta prevalencia de verrugas genitales⁵.

Resultados

Se valoran solamente los resultados obtenidos con la presentación de sinecatequina al 10% por ser la única comercializada en España. No obstante, los resultados de la presentación de sinecatequina al 15% están reflejados en la tabla que aparece al final de este apartado.

En el ensayo de Gross et al.², se incluyeron 242 pacientes (125 hombres (H) y 117 mujeres (M)). El resultado con sinecatequina 10% no fue significativamente más eficaz que con placebo (53.8% H y 39.5% M vs 40,5% H y 34,1% M), según se determinó por la desaparición visual completa de las verrugas genitales externas y perianales basales.

En cuanto a la incidencia de recurrencia visual, fue del 11,8% con sinecatequina 10% vs 10,3% con placebo. En mujeres no se observaron recurrencias.

En el ensayo de Stockfleth et al.³, se incluyeron 503 pacientes (277 H y 226 M). El resultado con sinecatequina 10% fue significativamente más eficaz que con placebo

(43,1% H y 60,5% M vs 34,4% H y 41,5% M) , según se determinó por una desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales, siendo mejor la respuesta en mujeres. Sin embargo, según un segundo análisis de casos observados (OC) sobre los pacientes que completaron las 16 semanas de tratamiento, la pomada al 10% no mostró ser significativamente superior a placebo.

En cuanto a la incidencia de recurrencia visual (contabilizando las verrugas basales y nuevas), fue del 9,2% con sincatequina 10%, 6,9% con sincatequina 15% vs 5,2% con placebo.

En el ensayo de Tatti et al.⁴, se incluyeron 502 pacientes (258 H y 244 M). El resultado con sincatequina 10% fue significativamente más eficaz que con placebo (48% H y 64,9% M vs 23,2% H y 45,8% M), según se determinó por una desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales, siendo mejor la respuesta en mujeres. En cuanto a la incidencia de recurrencia visual (contabilizando las verrugas basales y nuevas), fue del 19% con sincatequina 10%, 10,2% con sincatequina 15% vs 8,8% con placebo.

Ensayo	Porcentaje de eficacia					
	Placebo		Pomada 10%		Pomada 15%	
Ref. 2	37.3 %		46.8 % P=0.2290		59% P=0,006	
	Hombres 40.5 %	Mujeres 34.1 %	Hombres 53.8 %	Mujeres 39.5 %	Hombres 61%	Mujeres 56,8 %
Ref. 3	37.3 %		50.8 % P=0,0280		52,6% P=0,0143	
	Hombres 34.4 %	Mujeres 41.5 %	Hombres 43.1 %	Mujeres 60.5%	Hombres 47,5 %	Mujeres 58,1 %
Ref. 4	33.7 %		56.3 % P<0.001		57,2% P<0.001	
	Hombres 23.2 %	Mujeres 45.8 %	Hombres 48.0 %	Mujeres 64.9 %	Hombres 50 %	Mujeres 64.6 %

SEGURIDAD¹

En estudios clínicos pivotaes, 400 sujetos fueron expuestos a Veregen Pomada por vía cutánea. (Además, 397 sujetos fueron expuestos a Veregen 15% Pomada). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones cutáneas locales y reacciones en la zona de aplicación del tratamiento de las verrugas. En total, el 83,5% de los pacientes experimentaron tales reacciones adversas. Se observó con mayor frecuencia eritema, prurito, irritación (en general quemazón), dolor, edema, úlcera, induraciones y vesículas. Las reacciones locales fueron de intensidad leve en un 24,8%, de intensidad moderada en un 32,0% (36,3% hombres / 27,1% mujeres); se notificaron reacciones adversas graves en un 26,8% de los pacientes como mínimo una vez durante el tratamiento (20,8% hombres / 33,5% mujeres). El porcentaje de sujetos con al menos una reacción local grave relacionada fue del 26,3% (87/331) en sujetos con verrugas sólo en los genitales, 23,1% (6/26) en sujetos con verrugas anales y 32,6% (14/43) en sujetos con verrugas anales y genitales.

► Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios son:

Muy frecuentes ($\geq 10\%$) reacciones locales en la zona de aplicación, tales como eritema, prurito, irritación/quemazón, dolor, úlcera, edema, induración y vesículas. (La intensidad máxima de las reacciones locales se observó durante las primeras semanas de tratamiento con un pico máximo entre la segunda y la cuarta semana y, si son leves, no precisan retirarlo).

Frecuentes ($\geq 1\%$ a $<10\%$)

Reacciones locales en la zona de aplicación, tales como exfoliación, supuración, sangrado e hinchazón.

Linfadenitis / Linfadenopatía.

Fimosis.

Poco frecuentes ($\geq 0,01\%$ a $<1\%$)

Reacciones locales en la zona de aplicación, tales como decoloración, malestar, sequedad, erosión, fisura, hiperestesia, anestesia, cicatriz, nódulo, dermatitis, hipersensibilidad*, necrosis local*, pápulas y eccema* Infección de la zona de aplicación*, pústulas en la zona de aplicación, herpes simplex, infección*, pioderma*, infección por estafilococos, uretritis, candidiasis vaginal, vulvovaginitis y vulvitis* Disuria, incontinencia, polaquiuria y estenosis de meato uretral* Balanitis, dispareunia, y secreción vaginal* Rash y rash popular.

Las reacciones adversas que se observaron sólo con la dosificación superior, sincatequina 15% pomada, están marcadas con un asterisco.

Las reacciones cutáneas locales leves están relacionadas con el modo de acción y no deben llevar a la interrupción del tratamiento.

► Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

► Precauciones

Evitar contacto con ojos, fosas nasales, labios y boca.

No aplicar sobre heridas abiertas, piel lacerada o inflamada.

Las mujeres con verrugas genitales en la región vulvar deben utilizar la pomada con precaución porque se asocia con mayor frecuencia a reacciones locales adversas graves. Debe evitarse la aplicación accidental dentro de la vagina, y en caso de producirse, eliminar inmediatamente la pomada lavando con agua templada y jabón suave.

Los hombres no circuncidados que estén recibiendo tratamiento para verrugas situadas debajo del prepucio deben retraer éste y lavar el área diariamente para prevenir la fimosis. Si aparecieran signos tempranos de constricción (p.e. ulceración, induración, o aumento en la dificultad de retraer el prepucio), debe detenerse el tratamiento.

Durante el tratamiento pueden aparecer nuevas verrugas.

Deben utilizarse métodos de protección sexual seguros (preservativos) hasta la completa eliminación de las verrugas, eliminando la pomada del área en tratamiento antes del uso de preservativos y del contacto sexual. Debe evitarse el embarazo. La pomada no elimina el VPH ni previene la transmisión de la enfermedad. Se recomienda el tratamiento de la pareja sexual (en caso de infección), para prevenir la reinfección.

No exponer el área tratada a la luz solar o rayos UV.

Evitar el uso de apósitos oclusivos en la zona tratada.

Mancha la ropa.

► Utilización en grupos especiales

Pacientes geriátricos

Se ha tratado a un número de pacientes geriátricos insuficiente para determinar si responden de forma distinta de los sujetos más jóvenes.

Embarazo y lactancia

No está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos.

Se desconoce si el medicamento o sus metabolitos son excretados en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los lactantes.

Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse de la terapia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Pacientes inmunocomprometidos

No ha sido establecida su eficacia y seguridad.

► Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Se debe evitar el uso simultáneo de otros tratamientos locales en el área de las verrugas.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: No existe fármaco de elección basado en la evidencia. Imiquimod y Podofilotoxina son las alternativas comercializadas para el tratamiento cutáneo de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años, pero no hay ensayos comparativos entre ellas.

Pauta

Inferior. Requiere una mayor frecuencia de aplicación que podofilotoxina e imiquimod.

Coste del tratamiento

Superior

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste del tratamiento (€)
Sinecatequina	VEREGEN® Pomada 10% 15 g	60,18	1 aplicación / 8 horas (máximo 16 semanas)	361 €*
Podofilotoxina	WARTEC® Crema 5 g Solución 3 ml	24,2 15,55	1 aplicación / 12 horas 3 días seguido de 4 días de descanso. Si necesario, repetir el ciclo hasta 4 veces.	31 – 48 €
Imiquimod	ALDARA® Crema 5% 12 sobres Crema 5% 24 sobres	83,96 125,93	1 aplicación nocturna / 3 veces semana (máximo 16 semanas)	252 €

* dependerá del área a tratar (máx 250 mg) cada envase dura 60 aplicaciones. Además, una vez abierto el envase, solamente debe utilizarse en las seis semanas siguientes.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La infección por papilomavirus es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente, cuya manifestación clínica más frecuente son las verrugas genitales externas o venéreas (condiloma acuminado) localizadas generalmente en el pene, ano o zona perianal (en el varón) y, en la vulva o vagina (en la mujer). Si no se tratan, las lesiones pueden desaparecer espontáneamente, permanecer o aumentar en tamaño y número. El objetivo del tratamiento es que las lesiones visibles desaparezcan. No está indicado tratar las infecciones subclínicas⁶.

Los fármacos autoadministrables utilizados para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales son podofilotoxina, imiquimod y sinecatequina⁷. No hay estudios comparativos entre ellos⁸.

Sinecatequina al 10% ha demostrado resultados discretos en los tres ensayos clínicos publicados²⁻⁴. En los ensayos clínicos en los que se midió la desaparición de las verrugas (basales y nuevas), las diferencias fueron significativas respecto a placebo^{3,4}. Sin embargo, en el ensayo en el que se midió la desaparición de las verrugas basales, no se obtuvieron diferencias significativas².

En cuanto a la incidencia de recaída visual de las verrugas los resultados fueron peores con sinecatequina que con placebo²⁻⁴.

Los datos disponibles no sugieren un mejor perfil de seguridad^{5,8} y a todos los estudios les falta un análisis completo de efectos adversos⁵. La experiencia de uso es menor, requiere una frecuencia de aplicación del producto mayor, y su coste es muy superior a imiquimod y sobre todo a podofilotoxina.

Con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de sinecatequina en sustitución de las terapias establecidas para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales.

CONCLUSIONES

- Sinecatequina es un fármaco indicado para el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales cuyo mecanismo de acción es desconocido.
- Su eficacia ha sido evaluada en tres ensayos frente a placebo. En uno de ellos, las diferencias resultaron no significativas. En cuanto a las recurrencias, los resultados han sido peores que con placebo.
- Mayor frecuencia de aplicación.
- Tiene un coste muy superior a las alternativas terapéuticas.

Frase resumen:

No parece recomendable el uso de sinecatequina en sustitución de los fármacos existentes.

CALIFICACIÓN: 0: no valorable, información insuficiente.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, FEA, Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu Garcia, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, FEA, Medicina Interna, Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sáinz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Sinecatequina: Veregen ®.
2. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007. Nov;21(10):1404-12.
3. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1329-38.
4. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008. Jun;111(6):1371-9.
5. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar; 25(3):345-53.
6. Infecciones de transmisión sexual. *INFAC* 2009; 17 (10).
7. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Genital Warts. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta (GA): CDC [consultado el 22 de marzo de 2012]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm>
8. Masters KP, Sinecatechins (Veregen) for external genital and perianal warts. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 15; 80(12):1447-1454.

Otras referencias de interés:

Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts); Jul 2012. Basow DS, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate [consultado 22 de marzo de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, Mescheder A. *Br J Dermatol* 2010 Jan;162(1): 176-84. Epub 2009 Jul 27. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts.